



# ハイスループットスクリーニングおよびフラグメントヒット化合物から展開したホスホジエステラーゼ10A阻害剤の合成と構造活性相関に関する研究

著者	茅野 綾香
号	56
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬(薬科)第15号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00132322">http://hdl.handle.net/10097/00132322</a>

## 論文内容要旨

(題目) ハイスループットスクリーニングおよびフラグメントヒット化合物から展開した  
ホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤の合成と構造活性相関に関する研究

(氏名) 茅野 綾香

統合失調症は人口の1%が罹患するとされる精神疾患であり、幻覚や妄想などの陽性症状、社会性の低下などの陰性症状および論理的思考の低下を伴う認知機能障害などが認められる。しかし現在用いられている統合失調症治療薬では陽性症状と陰性症状の一部のみにしか効果を示さず、大きなアンメットメディカルニーズが存在している。

統合失調症患者ではグルタミン酸神経系の機能低下およびドパミン神経系の機能亢進が起きることが知られており、線条体での cyclic adenosine monophosphate (cAMP) および cyclic guanosine monophosphate (cGMP) の濃度低下による線条体出力神経活動の低下が病態に関与していると考えられている。そこで cAMP 及び cGMP の加水分解酵素であるホスホジエステラーゼ(PDE)の中でも、特に線条体に高発現している PDE10A に着目し、PDE10A を阻害することによる cAMP や cGMP の濃度上昇が神経活動の改善をもたらす、陽性症状のみならず、陰性症状や認知機能障害の改善にもつながると考えた。本論文では、統合失調症治療薬として新規 PDE10A 阻害剤の創製を目指し、High Throughput Screening (HTS) および Fragment-Based Drug Design (FBDD) の手法を用いたヒット化合物の取得とそれらを基にした構造最適化研究の成果について述べている。

### 1. ハイスループットスクリーニングヒット化合物から展開した新規ベンゾイミダゾール誘導体の合成および構造活性相関<sup>1</sup>

HTS ヒット化合物として見出した PDE10A 阻害活性を有するイミダゾ[1,5-*a*]ピリジン誘導体 **1** の *in vitro* 活性の向上を目的に、構造変換を行った。その結果、イミダゾ[1,5-*a*]ピリジンからイミダゾ[4,5-*b*]ピリジノンへの変換及びベンゾイミダゾールへの置換基導入により PDE10A 阻害活性が大きく向上した化合物 **3a** を見出した。化合物 **3a** の代謝安定性を改善すべく合成展開を実施した結果、ベンゾイミダゾール環上 7 位への窒素原子導入および 5 位 Me 基から 4 位 MeO 基への変換により、代謝安定性が改善した化合物 **4b** を見出した。さらに、化合物 **4b** の cytochrome P450 (CYP)3A4 阻害活性の課題を回避すべく構造活性相関研究を実施した。その結果、イミダゾ[4,5-*b*]ピリジノン環 7' 位への Me 基導入により、*in vitro* 活性が向上しながら、CYP3A4 阻害活性が低減した化合物 **5b** を創出した (Figure 1)。ただし、化合物 **5b** の代謝安定性と CYP3A4 阻害活性の値は創薬リード化合物としては十分でないため、さらに有望な化合物の探索が必要であり、FBDD を活用した手法を検討することにした。

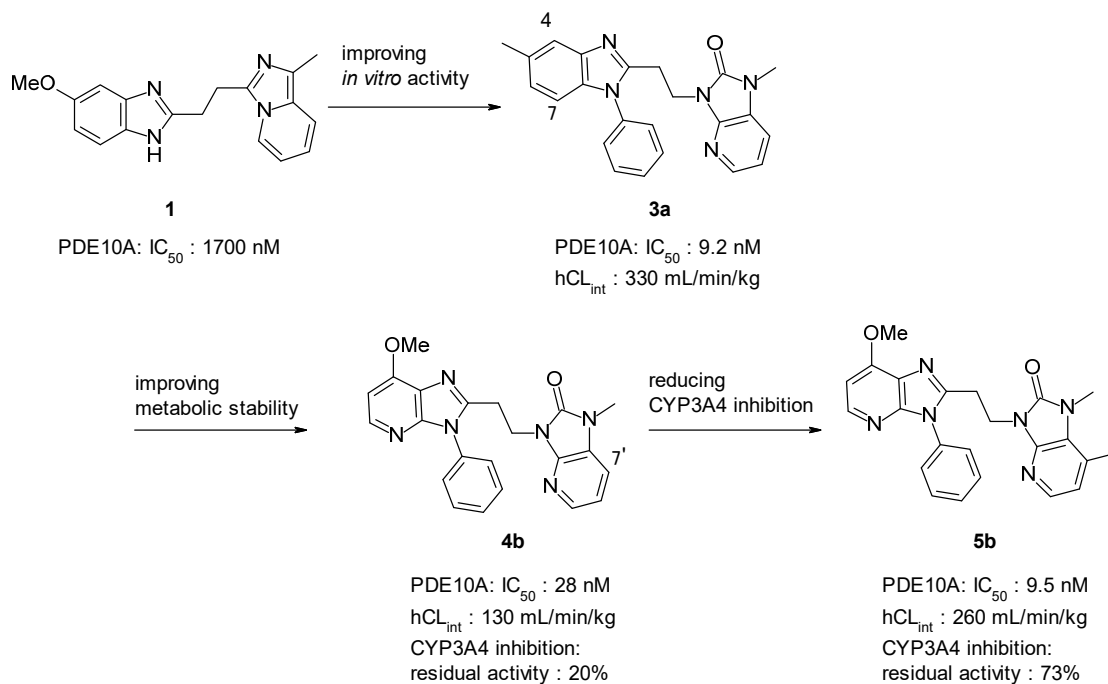


Figure 1

## 2. フラグメントヒット化合物から展開した新規ピリミド[1,2-*b*]インダゾール誘導体の合成および構造活性相関<sup>2</sup>

化合物 **5b** とは異なる母核構造の取得を目指し、FBDD を試みた。PDE10A タンパクとの X 線結晶構造解析から得られたフラグメントヒット化合物 **33** に対して、*in vitro* PDE10A 阻害活性の向上を目的に、その構造変換を行った。PDE10A タンパクの構造情報を参考にし、置換基の導入および変換などの構造最適化を実施した結果、強力な PDE10A 阻害活性を有するピリミド[1,2-*b*]インダゾール誘導体 **36a** を見出した。化合物 **36a** は CYP3A4 阻害作用を示さず、良好な代謝安定性を示した(Figure 2)。

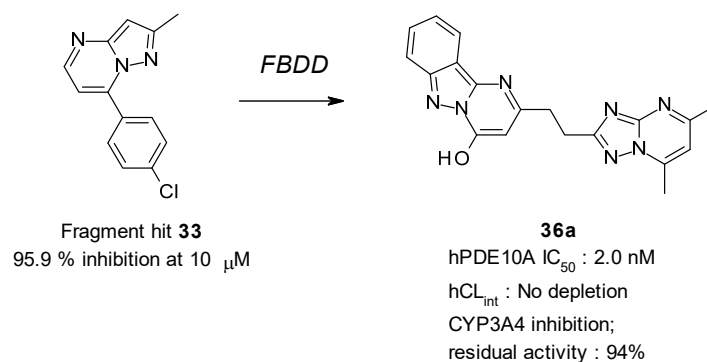


Figure 2

### 3. 中枢移行性を向上した新規ベンゾイミダゾール誘導体の合成および構造活性相関<sup>3</sup>

化合物 **36a** はマウスの中枢移行性が非常に低く、*in vivo* 試験のツール化合物として適さないことが明らかとなった。そこで、化合物 **36a** の課題であるマウス中枢移行性の改善を目的に、さらなる構造最適化を行った。化合物 **36a** の膜透過性の低さが中枢移行性の低さの原因であるとの仮説を立て、水素結合供与基を持たない PDE10A 阻害剤をデザインすることにした。化合物 **36a** の水酸基を他の官能基に変換すると活性が減弱することを、第二章で述べており、ここではピリミド[1,2-*b*]インダゾール構造の母核を変換した。その結果、水素結合供与基を持たない 2,3-ジヒドロ-1*H*-イミダゾ[1,2-*a*]ベンゾイミダゾール誘導体 **44a** が中程度の *in vitro* PDE10A 阻害活性を有し、良好な膜透過性を示すことを見出した。*In vitro* 活性の向上と P-glycoprotein (P-gp) 基質性の低減を目指し、置換基の導入および変換などの構造最適化を実施した。その結果、P-gp 基質性を回避しつつ、強力な PDE10A 阻害活性を示す化合物 **45d** を創出した。さらに、**45d** は良好な中枢移行性を有することを見出した (Figure 3)。

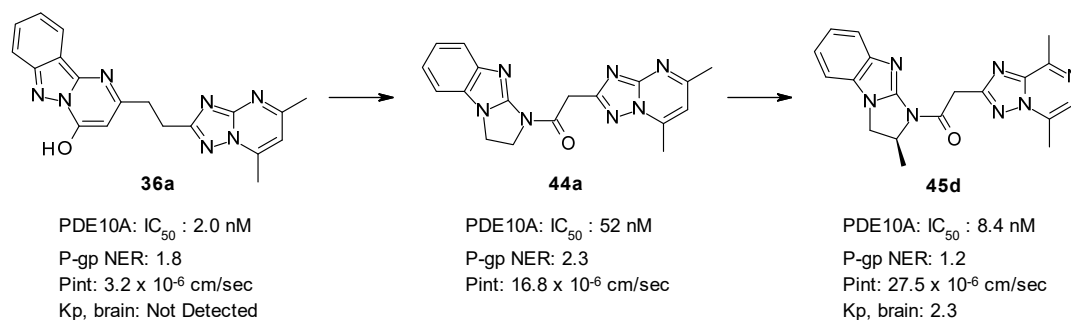


Figure 3

化合物 **45d** は陽性症状のモデルであるマウスにおけるフェンサイクリジン誘発過活動において良好な阻害作用を示した。さらに、MK-801 を用いた認知機能障害のモデルである Y 字型迷路試験において、作業記憶障害への有意な改善作用を示した。これらの結果より、化合物 **45d** は統合失調症治療薬として有望な化合物であることを明らかにした (Figure 4)。

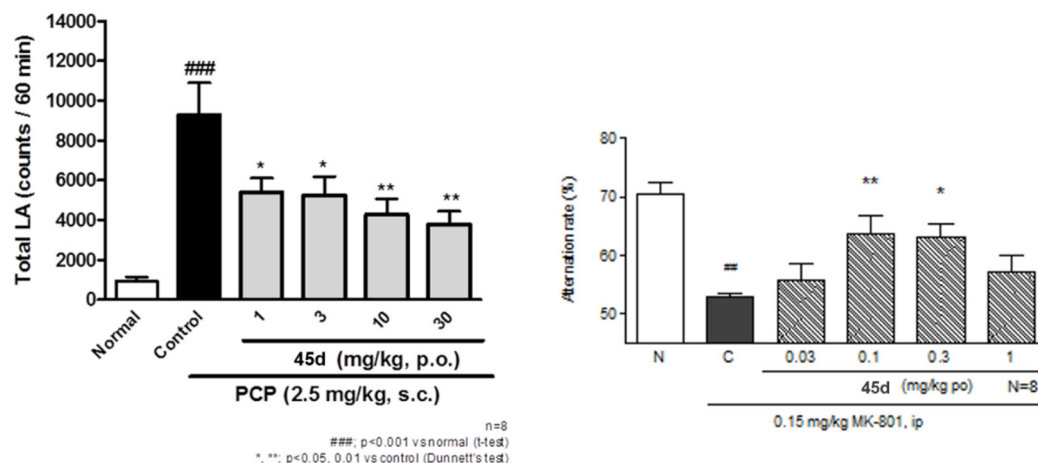


Figure 4

以上、本研究により、著者は強力な PDE10A 阻害活性を有する化合物 **45d** を見出した。**45d** は優れた中枢移行性を有し、且つ統合失調症の認知機能障害のモデルと考えられる MK-801 を投与したマウスの Y 字型迷路試験において、経口投与で 0.1 mg/kg という低用量で空間作業記憶障害を改善したことは統合失調症治療薬開発に向けて意義深い結果である。また、CYP3A4 阻害作用の低減や代謝安定性の向上、P-gp 基質性の回避を目指した構造最適化で得られた知見は、PDE10A 阻害剤の研究のみならず、創薬研究全般に応用できると考えている。

(発表論文)

1. Chino, A.; Masuda, N.; Amano, Y.; Honbou, K.; Mihara, T.; Yamazaki, M.; Tomishima, M. Novel benzimidazole derivatives as phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors with improved metabolic stability. *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, 22, 3515–3526.
2. Chino, A.; Seo, R.; Amano, Y.; Namatame, I.; Hamaguchi, W.; Honbou, K.; Mihara, T.; Yamazaki, M.; Tomishima, M.; Masuda, N. Fragment-Based Discovery of Pyrimido[1,2-*b*]indazole PDE10A Inhibitors. *Chem. Pharm. Bull.*, **2018**, 66, 286–294.
3. Chino, A.; Honda, S.; Morita, M.; Yonezawa, K.; Hamaguchi, W.; Amano, Y.; Moriguchi, H.; Yamazaki, M.; Aota, M.; Tomishima, M.; Masuda, N. Synthesis, SAR study, and biological evaluation of novel 2,3-dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazole derivatives as phosphodiesterase 10A inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, **2019**, 27, 3692–3706.

## 論文審査結果の要旨

論文提出者: 茅野 綾香

論文審査委員 (主査): 土井 隆行

論文題目: ハイスループットスクリーニングおよびフラグメントヒット化合物から展開したホスホジエステラーゼ 10A 阻害剤の合成と構造活性相関に関する研究

本論文は統合失調症の認知機能障害改善薬として有用と考えられる新規ホスホジエステラーゼ (以下 PDE と略す) 10A 阻害剤を見出した研究成果について述べたものである。

筆者は、統合失調症治療薬の現状と、PDE10A 阻害剤創製に至る背景について述べている。また、中枢神経系薬の創製に求められる化合物の物理化学的性質や Fragment-Based Drug Design (以下 FDBB) を用いた化合物探索からリード化合物創製に至る手法を紹介し、本研究を行なう目的と意義について述べている。

まず、ハイスループットスクリーニングから見出されたイミダゾ[1,5-*a*]ピリジン誘導体を基に合成展開し、PDE10A の阻害活性が向上したイミダゾ[1,5-*a*]ピリジノン **3a** を得ている。続いて構造変換して、代謝安定性が向上した化合物 **4b** を見出している。さらにチトクロム P450(以下 CYP) 3A4 を阻害する課題を解決するため、構造展開してイミダゾ[4,5-*b*]ピリジノンの 7'位にメチル基を導入した化合物 **5b** を創出している。

一方、FBDD によるアプローチで得られた異なる骨格を有するフラグメントヒット化合物について、X 線結晶構造解析の情報を基に構造改変し、強力な PDE10A 阻害活性を有するピリミド[1,2-*b*]インダゾール誘導体 **36a** を見出している。**36a** は CYP3A4 阻害作用を示さず、良好な代謝安定性を示すことを明らかにしている。

続いて、**36a** を基にマウス中枢移行性を改善するため構造最適化を行ない、膜透過性の向上、および P 糖タンパク質による基質認識を回避することに成功し、かつ強力な PDE10A 阻害活性を有する **45d** を見出している。**45d** はマウス行動薬理モデルにおいてインビボで薬効を示すことから統合失調症治療薬として有望であることを明らかにしている。

以上要するに本論文は統合失調症治療薬開発を目指し新規 PDE10A 阻害剤を見出し、これが良好な代謝安定性、およびインビボで薬効を示すことを明らかにした研究成果であり、薬科学上貢献するところが大きい。

よって、本論文は博士 (薬科学) の学位論文として合格と認める。